

312

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 Avril 1898, à 1 heure.

PAR

Albert GALLIOT

Né à Reims le 19 février 1872

LA TECHNIQUE
DE
L'ÉPREUVE DE WIDAL
ET LA
SÉRO-RÉACTION RETARDÉE

Président : M. DIEÛLAFOY, professeur.

Juges : MM. BOUCHARD, professeur.

BALLET et ROGER, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

Imprimerie de la Faculté de Médecine

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 Avril 1898, à 1 heure.

PAR

Albert GALLIOT

Né à Reims le 19 février 1872

LA TECHNIQUE
DE
L'ÉPREUVE DE WIDAL
ET LA
SÉRO-RÉACTION RETARDÉE

Président : M. DIEULAFOY, professeur.

Juges : MM. BOUCHARD, professeur.

BALLET et ROGER, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical.*

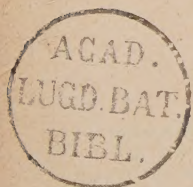
PARIS

Imprimerie de la Faculté de Médecine

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1898



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	Mathias DUVAL
Matière médicale et Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique	FOUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LABOULBÈNE.
	CHANTEMESSE
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY
	GRANCHER.
Maladies des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	FOURNIER.
Clinique des maladies syphilitiques	RAYMOND.
Clinique des maladies nerveuses	BECKER.
Clinique chirurgicale	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	N.
	PINARD

Agrévés en exercice :

MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GLEYS.	RETTERRER.
ALBARRAN.	HARTMANN.	RICARD.
ANDRÉ.	HEIM.	ROGER.
BAR.	LEJARS.	SEBILEAU.
BONNAIRE.	LETULIE.	THIERY.
BROCA.	MARFAN.	THOINOT.
CHARRIN.	MARIE.	TUFFIER.
CHASSEVANT.	MENETRIER.	VARNIER.
DELBET.	NELATON.	WALTHER.
GAUCHER.	NETTER.	WEISS.
GILBERT.	POIRIER, chef des	WIDAL.
GILLES DE LA TOURETTE.	trav. anatomiques.	WURTZ.

SECRÉTAIRE DE LA FACULTÉ : M. CH. PUPIN.

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents

Faible hommage de ma profonde piété filiale

A MES ONCLES ET TANTE :

Monsieur Jules Amiot

Monsieur et Madame Roussey

Qui m'ont donné tant de preuves de leur affection et dont les encouragements m'ont été si précieux dans les épreuves de vie d'étudiant.

A mes Frère et Sœurs

Meis et Amicis

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monsieur le Professeur Dieulafoy

Médecin de l'Hôtel Dieu
Officier de la Légion d'honneur

A Monsieur le Docteur Vidal

Professeur agrégé de la Faculté
Médecin de la Maison municipale de santé

A mes Maîtres des hôpitaux

INTRODUCTION

L'examen d'un cas de fièvre typhoïde avec rechûte, où le séro-diagnostic ne donna de résultats positifs qu'à la récidive, et dont nous avons eu l'occasion de recueillir l'observation dans le service de M. le Docteur Petit, à l'hôpital de la Pitié, nous a donné l'idée de faire quelques recherches sur les cas de fièvres typhoïdes publiés antérieurement, où le phénomène de l'agglutination s'est produit tardivement, ou a manqué complètement, et qui semblaient à un examen superficiel devoir diminuer la confiance que l'on pouvait accorder à la découverte de M. Widal.

C'est le résultat de nos recherches que nous allons exposer dans les pages qui suivent.

Nous retracerons d'abord, à un point de vue général, l'historique du séro-diagnostic ; nous signalerons ensuite les précautions dont il ne faut pas se départir dans l'application des règles techniques proposées par M. Widal pour cette minutieuse et délicate épreuve ; puis nous passerons en revue quelques-uns des cas où la séro-réaction est apparue tardivement, nous essayerons de montrer ce qu'il faut penser de ces apparentes anomalies, et à quelles conclu-

sions on peut définitivement s'arrêter, touchant la valeur diagnostique de la réaction d'agglutination.

Dans ce travail, nous nous sommes constamment inspiré des conseils et des travaux de M. le Docteur Widal, qui s'est mis à notre disposition de la façon la plus obligeante ; qu'il veuille bien accepter l'assurance de notre profonde gratitude.

Nous adressons en même temps à M. le professeur Dieulafoy tous nos nos remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse inaugurale.

Enfin, nous sommes heureux, en arrivant au terme de nos études, d'exprimer notre sincère reconnaissance aux maitres qui, les premiers, nous ont initié à l'étude des sciences médicales, en particulier à MM. Laurent et Diot, aux Docteurs Colleville, Decès, Hartman ; nous conservons fidèlement la mémoire des regrettés Docteurs Luton et Moret, qui nous ont donné tant de marques de bienveillance.

Nous avons également gardé de notre internat dans les services de MM. Chambard et Boiteux, médecins en chef de l'asile d'aliénés de Clermont, le meilleur souvenir.

Nous tenons enfin à remercier d'une façon toute particulière notre ami, M. G. Hivet, interne des hôpitaux, qui a bien voulu nous fournir quelques documents pour la rédaction de ce travail.

Historique

Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde qui, par un juste hommage rendu à son auteur, est dénommé aujourd'hui « épreuve de Widal, » est maintenant admis universellement et presque sans conteste ; de toutes parts ont afflué les expériences confirmatives, et le procédé est venu prendre place parmi les moyens diagnostiques de première valeur dans la recherche de la dothiéntérie.

Nous ne nous proposons pas de reprendre une question qui fut l'origine de nombreuses publications dans les feuilles médicales en France et à l'Etranger, et qui a inspiré d'importants travaux, parmi lesquels il convient de citer surtout ceux de Gruber, Pfeiffer, Kolbe, Lichtheim, Frænkel, Breuer, Vagedes, en Allemagne ; de Durham, Grünbaum, Wright etc, en Angleterre ; de Thølen et Milles, de Van de Velde en Belgique ; d'Achard, Chantemesse, Debove, Dieulafoy, Arloing, Gilbert, Bordet, Sirédey, Thoinot etc, en France ; dans un mémoire des Annales de l'Institut Pasteur, (Mai 1897), MM. Widal et Sicard ont résumé d'une façon très complète les connaissances actuellement acquises sur ce sujet.

D'une manière générale, on peut dire que la réaction agglutinante, pour être valable au point de vue du séro-diagnostic, doit être cherchée après mélange en certaines

proportions définies de culture et de sérum, comme M. Widal s'est sans cesse attaché à le démontrer. Le sérum normal de quelques espèces animales agglutine en faible proportion les cultures d'épreuve : le sérum du cheval, de l'âne, du lapin, par exemple.

MM. Achard et Bensaude signalent le même pouvoir chez les sujets infectés par le bacille de la psittacose ; mais en même temps, ils font remarquer que cette action n'existe que passagèrement et très faiblement, tant que dure l'infection par ce bacille, qu'elle n'a pas la persistance de l'action remarquée chez le typhique ; d'ailleurs, MM. Widal et Sicard donnent bientôt des règles de technique qui montrent avec quelle facilité la réaction agglutinante permet de différencier le bacille de la psittacose et le bacille typhique.

MM. Ferrand et Théoari d'une part, M. Jez d'autre part publient des observations où le séro-diagnostic est nettement positif pour les premiers chez un individu à infection streptococcique grave, pour le second chez une femme atteinte de méningite tuberculeuse.

Mais, comme le fait remarquer très justement M. Bensaude, « l'ensemencement des organes à l'autopsie n'ayant pas été fait, on ne peut exclure ici la possibilité d'une infection mixte tuberculeuse et éberthienne, » comme du reste MM. Guénon et Meunier en ont rapporté un exemple. Il est probable même que certaines granulies à forme typhoïde ne sont que des infections mixtes, où l'associa-

tion des deux bacilles de Koch et d'Eberth a été méconnue, par suite d'un examen incomplet.

Enfin, le sérum normal de l'homme est quelquefois agglutinant, mais très rarement, même en faible proportion.

Cependant, pour éviter toute erreur de ce chef dans la pratique du sero-diagnostic par le procédé microscopique, il faut qu'un mélange de sérum et de culture fait dans la proportion de 1 pour 10 donne après une demi-heure de contact une agglutination caractéristique, confluyente dans tous les points de la préparation.

Si on laisse le mélange en contact pendant deux heures, comme il doit se faire pour la pratique de la mensuration du pouvoir agglutinatif, il ne faut conclure que si les amas se sont formés après ce laps de temps, dans le mélange à 1 pour 30 ou à 1 pour 50.

Grâce à cette technique et aux mensurations du pouvoir agglutinatif sur lesquelles nous nous étendrons tout à l'heure, les pseudo-agglutinations que peuvent donner certains serums non typhiques ne gênent en rien la sûreté du séro-diagnostic.

C'est pour avoir oublié parfois quelques-unes de ces règles que certains auteurs ont pu avoir des méprises qui sont d'ailleurs restées exceptionnelles.

Les faits jusqu'ici publiés nous montrent, disent MM. Widal et Sicard, qu'on peut, en général, compter sur la réaction agglutinante à partir du septième jour de la maladie. Souvent le phénomène peut se manifester beaucoup

plus tôt, du troisième au cinquième jour, par exemple ; mais quelquefois, ajoutent ces auteurs, le phénomène peut apparaître plus tard. Widal (Congrès de Nancy, 6 août 1876) rapporte un cas où l'apparition s'est faite tardivement, le 22^e jour de la maladie. Nous avons dit précédemment que nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de M. Petit un cas où la séro-réaction a été constatée seulement à l'occasion d'une rechute. Il nous a paru intéressant de réunir quelques cas exceptionnels où la réaction s'est montrée ainsi retardée, d'en rechercher les causes, et d'examiner si parfois il ne s'agissait pas d'un retard dû à une faute de technique.



II

Deux écueils sont à éviter dans la recherche de la séro-réaction chez les malades suspectés d'infection éberthienne.

Le premier, c'est de considérer comme fièvre continue une maladie à syndrome typhoïde, mais dont l'étiologie doit cependant être rapportée au bacille de la tuberculose (granulie aiguë), à l'agent infectieux de la grippe, au pneumocoque, au coli-bacille, etc.

Le second, au contraire, c'est de rejeter l'hypothèse de dothiéntérie sur la seule constatation d'une épreuve négative.

Or, la seule garantie de réussite quand on poursuit la recherche de la réaction agglutinative, c'est la connaissance exacte et l'observance rigoureuse des principes qui en ont déterminé la technique.

Nous allons voir quels sont les points principaux sur lesquels M. Widal attire l'attention des expérimentateurs.

Nous ne parlerons que du procédé extemporané, le plus simple, le plus rapide, le seul qui ait été employé dans les cas que nous rapporterons plus loin.

On peut recueillir le sang à examiner par la ponction de la veine au pli du coude; ou mieux, comme le recommande M. Widal pour les examens quotidiens faits au lit

du malade, par ponction de l'extrémité du doigt, avec une lancette bien flambée. On laisse écouler le sang goutte à goutte dans un tube à essai préalablement stérilisé.

On attend alors la séparation du serum et du caillot qui parfois commence au bout de quelques minutes ; dans le cas où elle tarderait à se produire, il suffit, pour la hâter, de décoller avec une pointe stérilisée le caillot adhérent à la paroi du tube.

Le serum doit être recueilli dans les plus grandes conditions possibles de pureté ; mais si l'on n'a pas été rigoureusement aseptique, il peut néanmoins se conserver plusieurs jours à la température de la chambre, même impur, sans que le résultat de l'examen extemporané s'en trouve compromis ; même dans ces conditions, nous apprend M. Widal, le pouvoir agglutinatif reste presque invariable.

Il faut plus de précaution encore dans le choix de la culture à employer. Il va sans dire qu'il faut, avant tout, être assuré de la pureté de la culture, dont toujours on fera une préparation témoin avant l'addition du sérum. En effet, les cultures typhiques développées à l'étuve présentent parfois des faux amas, spontanément formés. L'emploi d'une culture jeune en bouillon, âgée de 24 heures, permet le plus souvent d'éviter cet inconvénient, comme l'a constaté M. Widal. Il faut dire cependant que l'on peut, quoique le fait soit assez rare, trouver ces pseudo-agglutinations dans des bouillons jeunes, sans que l'on ait encore pu en donner la raison. Mais avec une habitude suffisante,

l'œil peut distinguer assez facilement les vrais amas des faux.

Il ne faut donc pas se départir de la règle de toujours examiner, entre lame et lamelle, une goutte de la culture, au moment même où on va l'additionner du serum à étudier.

Et même, pour la préparation témoin, il ne faut jamais négliger de prendre une des quelques gouttes mêmes qui vont être immédiatement additionnées de serum. Cette remarque est pour nous de la plus haute importance ; car faute de se conformer à la règle précédente, on risquera de commettre une erreur, en croyant trouver la réaction agglutinante là où elle n'existe pas.

En outre, si les examens sont peu nombreux et trop espacés, on peut conclure par une interprétation erronée, à un séro-diagnostic retardé parce qu'à un premier essai, on n'aura rien constaté, tandis qu'une épreuve ultérieure aura montré des pseudo-amas.

Il peut arriver, en effet, qu'une prise faite une première fois avec une pipette au milieu d'un tube de bouillon typhique ne donne que des bacilles mobiles ; qu'une prise faite ultérieurement dans le même tube, mais à la surface (où il se forme quelquefois un petit voile membraneux), ou bien faite au fond de ce tube (où se déposent parfois des grumeaux), donne au contraire des pseudo-amas.

Si l'on ne néglige jamais de faire la préparation témoin, on peut, à la rigueur, utiliser une culture en bouillon vieille de quelques jours et même de quelques semaines. On

trouve, en effet, fréquemment des tubes qui, mis en culture depuis si longtemps, ne présentent pas de pseudo-amas, surtout si la prise est faite au milieu de la colonne liquide, et si la culture s'est développée à la température de la chambre. Avec le temps, le bouillon s'éclaircit, les bacilles se déposent tous au fond du tube, mais libres et non groupés en amas.

Lorsque, pour le séro-diagnostic, on fait usage d'une culture vivante, l'emploi d'une culture jeune est toujours préférable.

Nous allons voir, maintenant, comment la réaction agglutinante se caractérise au microscope. Si à X gouttes d'une culture jeune de bacilles d'Eberth dans du bouillon, on ajoute une goutte du sérum d'un typhique, et si l'on place une goutte du mélange entre lame et lamelle, voici ce que l'on observe. On aperçoit, en général immédiatement, des amas de bacilles agglutinés les uns aux autres, et entre ces amas, des bacilles libres et mobiles plus ou moins nombreux. On peut, dans ce cas, porter un diagnostic pour ainsi dire instantané. Si la préparation est agitée de nombreux mouvements browniens, on a tout intérêt à la revoir, après l'avoir laissée reposer pendant un quart d'heure ou une demi-heure. On saisit mieux ainsi la formation des amas, surtout lorsque le pouvoir agglutinatif est peu intense.

On assiste d'abord, dans ce cas, à la simple formation des centres agglutinatifs. Les bacilles se rapprochent en îlots, mais ils ne sont pas encore tassés. Ils se fondent

ensuite, par pression réciproque, et ne sont plus isolables, pour l'œil, au centre de l'amas.

Lorsque le pouvoir agglutinatif est intense, les bacilles forment d'emblée, par leur réunion, des îlots compacts à la périphérie, comme au centre. La préparation, pour être caractéristique, doit présenter des amas nombreux, confluents, parsemant tous les points de la préparation à la façon des îlots d'un archipel.

Dans quelques cas, les espaces qui séparent les amas s'éclaircissent, si bien qu'au bout d'une heure ou deux, l'on ne voit plus guère que des îlots d'agglutination. Souvent, les bacilles isolés restent encore nombreux et plus ou moins mobiles, alors même que le pouvoir agglutinatif est intense ; on dirait, là encore, que les bacilles réunis en amas ont accaparé presque toute la substance agglutinante.

La forme des amas, le nombre des bacilles restés isolés et mobiles peut varier d'une préparation à l'autre, alors même que ces préparations ont été faites au même moment, avec des gouttes provenant du même mélange de sérum et de culture. En effet, l'agglutination entre lame et lamelle est aidée par la dessiccation et par une sorte d'action physique variant suivant l'épaisseur de la goutte interposée. La formation des agglutinats est moins rapide dans une préparation laissée à la chambre humide, ou dans une goutte déposée en lame creuse ; nous reviendrons plus loin sur ce fait.

Jusqu'à présent, nous n'avons envisagé que des règles

dont l'importance est secondaire, si on les compare à l'élément principal de la méthode, à celui qui en constitue la base par la précision qu'il y apporte : nous voulons dire la *mensuration* du pouvoir agglutinatif, c'est-à-dire le *titrage* des deux réactifs : sérum typhique et culture d'épreuve ; les détails de cette technique que nous allons maintenant étudier, sont dûs à MM. Widal et Sicard.

Quel est le titre exact du mélange à employer pour faire le séro-diagnostic par le procédé microscopique ? Combien de temps faut-il laisser en contact le mélange de culture et de sérum ?

Cette deuxième proposition est aussi importante que la première. Elle paraît avoir été négligée dans certaines observations, et ce fait pourrait être la source de quelques méprises.

Dès ses premières recherches, M. Widal a fixé à 1 pour 10 la proportion de sérum à mélanger au bouillon pour la recherche de la séro-réaction, dans le but d'établir un diagnostic rapide ; mais voici les conseils très importants qu'il a donnés dans la technique à suivre :

Par le procédé qu'il a appelé « extemporané » ou encore instantané, on peut, presque immédiatement, ou au bout de quelques minutes, si le sérum provient d'un typhique, constater les amas microbiens caractéristiques. Il ne faut pas conclure même si les amas, tout en étant caractéristiques, ne sont pas très confluent ; pour donner une réponse, quand on emploie cette proportion de 1 pour 10, il faut que, la préparation faite, après une demi-heure les amas soient

disposés sur tous les points du champ d'observation, que leur confluence ne laisse aucun doute.

Mais, comme le disent MM. Widal et Sicard, on doit à l'heure actuelle, immédiatement après cette première épreuve, mesurer le pouvoir agglutinant. « Nous procédons ensuite immédiatement à la mensuration exacte du pouvoir agglutinatif. La séro-réaction mérite, comme tout autre symptôme, d'être étudiée dans ses détails. Un bactériologiste convié à un examen de séro-diagnostic peut mesurer le pouvoir du sérum comme un chimiste dose l'albumine d'une urine. Cette mensuration non seulement nous renseigne sur l'intensité de la réaction, mais nous force à étudier plus exactement le phénomène ; *elle ne doit surtout jamais être négligée dans les cas douteux, où la réaction est faible.* »

La pratique de cette mensuration est des plus simples et des plus faciles à exécuter. Il suffit pour s'en convaincre, de se rapporter à la technique formulée par MM. Widal et Sicard :

Lorsque l'on étudie pendant plusieurs semaines le pouvoir agglutinatif chez le même malade, on doit autant que possible se servir d'un bouillon de même provenance, réparti à l'avance en différents tubes que l'on ensemence au fur et à mesure des besoins. Il faut, de plus, pour chaque examen, employer toujours des cultures ayant passé le même temps à l'étuve à 37°, soit vingt-quatre ou quarante-huit heures, par exemple. On opère ainsi avec des éléments aussi comparable que possible. On commence par prati-

quer le séro-diagnostic par notre procédé ordinaire, en mélangeant une goutte de sérum à dix gouttes de culture jeune ; une goutte de ce mélange déposée entre lame et lamelle est examinée au microscope. Le premier examen sert de guide et permet, avec un peu d'habitude, de voir approximativement si ce pouvoir est faible, moyen ou intense, et pour éviter bien des tâtonnements.

Supposons que le pouvoir agglutinatif nous ait semblé faible ou moyen. Pour le mesurer, nous commencerons par faire deux dilutions du sérum et de la culture jeune, l'une à 1 pour 50, et l'autre 1 pour 100. Les gouttes mélangées doivent naturellement être aussi égales que possible.

Si une préparation microscopique, faite avec le tube contenant une solution à 1 pour 50, ne présente, après un quart d'heure ou une demi-heure, aucune tendance à l'agglutination, on fait des dilutions progressives à 1 pour 40, 1 pour 30, 1 pour 20.

Si au contraire, la dilution à 1 pour 50 donne des amas au microscope, et si la dilution à 1 pour 100 n'en donne pas, on fait de nouvelles dilutions à 1 pour 60, et à 1 pour 80, pour saisir la limite du pouvoir agglutinatif qui doit se trouver comprise entre 1 pour 50 et 1 pour 100.

Si la dilution à 1 pour 100 donne des amas, on fait de nouvelles dilutions à 1 pour 150 et à 1 pour 200, etc ; et l'on poursuit jusqu'à ce qu'on ait obtenu une dilution qui ne donne pas de centres agglutinatifs sur une préparation faite depuis deux heures. L'agglutination est facilitée par une

sorte d'action physique dans la goutte du mélange, ainsi maintenue entre lame et lamelle.

Si le pouvoir agglutinatif est très intense, on a tout avantage à le mesurer en opérant par dilutions successives.

Supposons un sérum possédant un pouvoir agglutinatif dépassant 1 pour 1000 ; pour le mesurer, on ajoutera d'abord 1 goutte de ce sérum à 99 gouttes de bouillon vierge.

Si l'on mélange une goutte de dilution à 1 pour 100 à 9, 11, 14 gouttes de culture jeune, et si l'on examine successivement au microscope chacun de ces trois mélanges, on pourra voir si le pouvoir agglutinatif du sérum à l'étude s'exerce entre 1 pour 1000 et 1 pour 1500.

Aucun appareil spécial n'est nécessaire ; l'usage de la pipette graduée de l'hématimètre est même inutile.

Il faut avant tout opérer avec des gouttes de sérum et de culture aussi égales que possible. On commence par préparer des tubes de verre de 20 à 25 centimètres de longueur ; on les bouche avec de l'ouate à leurs deux extrémités, et on les stérilise. On étire ces tubes par leur milieu et on les laisse refroidir. Lorsqu'on veut mesurer un pouvoir agglutinatif, on brise le milieu de l'effilure de l'un des tubes ainsi préparés, et l'on a deux pipettes jumelles, dont les extrémités sont de calibre sensiblement égal....

..... La limite exacte du pouvoir agglutinatif est parfois assez délicate à fixer. Il faut toujours s'arrêter au moment où l'on ne trouve plus de centres agglutinatifs assez nets pour ne laisser aucun doute dans l'esprit. MM.

Widal et Sicard avaient proposé de laisser reposer la préparation pendant une ou deux heures ; M. Stern a choisi la période de deux heures ; elle a été acceptée volontiers par les auteurs de la technique, mais ces derniers font remarquer qu'il est inutile de la compliquer en laissant la préparation pendant deux heures à l'étuve à 37°, comme le veut M. Stern. Si, à partir du moment où l'on ne constate plus de centres agglutinatifs, on poursuit la dilution, on peut encore observer une influence exercée sur les bacilles par le sérum. Ces bacilles ont tendance à se rapprocher, mais ils ne s'accrochent plus ; ils ont perdu une partie de leur mobilité, et le phénomène n'est plus assez net pour être enregistré. Ainsi un sérum dont la limite du pouvoir agglutinatif était de 1 pour 7000 exerçait encore une influence sur les bacilles à 1 pour 8000, à 1 pour 9000 et à 1 pour 10000, mais n'arrivait plus à les agglutiner ; le dernier terme de cette influence était une sorte de sidération des microbes.....

..... L'agglutination est bien facilitée par une sorte d'action physique, au contact de la lame et de la lamelle ; elle est facilitée encore par la dessiccation qui s'opère au niveau des bords de cette lamelle. Si l'on met à la chambre humide la préparation qui vient d'être faite, l'agglutination met beaucoup plus de temps à apparaître ; il suffit de placer, après quelques heures, la préparation à l'air libre pour hâter la formation des amas.

On comprend donc qu'à l'examen de diverses gouttes du même mélange, on puisse observer des différences dans le temps de l'agglutination, suivant que la goutte

interposée entre lame et cette lamelle est plus ou moins épaisse, suivant que cette lame et lamelle s'appliquent plus ou moins exactement, c'est-à-dire suivant que l'évaporation est plus ou moins rapide.

Si le parallélisme des deux surfaces de verre n'est pas exact, il arrive qu'en certains points de la préparation les bacilles paraissent plus rares, moins mobiles. Si l'on cherche ce que sont devenus les autres microbes, on les retrouve en parcourant la préparation sur d'autres points, surtout au niveau des bords de la lamelle ou autour des bulles d'air, s'il en existe. C'est également en ces points que l'on retrouve parfois le plus d'amas. . . .

Ces faits expliquent pourquoi le plus souvent deux gouttes puisées dans le même mélange de culture et de sérum, et placées chacune séparément entre lame et lamelle, peuvent parfois présenter de légères différences dans le temps de l'agglutination et dans l'ordination des amas. Si l'on n'était prévenu, on pourrait croire, dans certains cas, que les préparations ont été faites avec des mélanges différents. Sur des préparations au repos depuis deux heures, ces écarts deviennent presque insensibles.

Ces faits nous enseignent enfin que, dans la mensuration du pouvoir agglutinatif, comme dans la pratique du séro-diagnostic, il ne faut pas se perdre dans l'appréciation des nuances ; on ne doit jamais rester sur une hésitation ; il ne faut jamais s'arrêter, au contraire, qu'à la constatation de phénomènes assez nets et assez catégoriques pour ne prêter aucun doute dans leur appréciation.

Voici, en résumé, les enseignements fournis par l'étude comparée du pouvoir agglutinatif chez les typhiques. Ce pouvoir présente des variations très grandes suivant les sujets et suivant les périodes de la maladie où on le recherche. Les observations peuvent être classées en cinq séries distinctes, suivant que le pouvoir agglutinatif a été très faible; c'est-à-dire inférieur à 1 pour 100 ; faible, c'est-à-dire oscillant entre 1 pour 100 et 1 pour 200 ; moyen, c'est-à-dire oscillant entre 1 pour 200 et 1 pour 500 ; intense, c'est-à-dire oscillant entre 1 pour 500 et 1 pour 2000 ; très intense, dépassant 1 pour 2000.

Avant de terminer cet exposé de la technique de la séro-réaction, il convient de signaler le fait suivant :

Il arrive que le bactériologiste a peu de sérum à sa disposition, il commence alors par faire le mélange à 1 pour 10 : s'il obtient un résultat positif et nettement caractéristique, après une demi-heure, il peut à la rigueur se contenter d'une seconde dilution à 1 pour 50 qui sert de contre-épreuve à la première. « Plusieurs milliers de sérums typhiques ou non typhiques, disent MM. Widal et Sicard, ont depuis quelques mois été soumis en différents pays à l'épreuve de la séro-réaction ; et jamais personne, à notre connaissance, n'a seulement cru constater d'agglutination avec un sérum non typhique en employant cette proportion. »

Nous devons signaler une autre cause d'erreur pour un expérimentateur non prévenu. Il faut savoir que la recherche de la séro-réaction faite dans les derniers jours de la maladie peut donner un résultat négatif.

Les mensurations du pouvoir agglutinatif faites par MM. Widal, Sicard et Nobécourt ont montré dans plusieurs cas que le pouvoir agglutinatif, relativement élevé pendant la période d'état, pouvait s'abaisser, dans les jours précédant la mort, à un chiffre tel que le diagnostic par la séro-réaction n'aurait pu être posé. Dans ces cas, la mort était survenue sans complication, du fait de l'infection typhique. A ce sujet, M. Courmont a rapporté des observations particulièrement intéressantes et confirmatives. Si de tels faits se multipliaient, peut-être pourrait-on trouver là, dans certaines formes de la maladie, un élément de pronostic.

Enfin, nous ne saurions trop insister, avec M. Widal, sur ce fait que, chez un individu à symptômes suspects, il faut en cas de résultat négatif, réitérer l'examen du sang le plus souvent possible. Nous n'en voulons pour preuve que l'observation suivante, de M. Courmont, où le séro-diagnostic fut négatif à un premier essai et devint positif dès le lendemain.

L..., entre à l'hôpital le 21 décembre 1897, au *septième jour* d'une maladie qui offre tous les symptômes d'une fièvre typhoïde bénigne. Ce jour-là, le séro-diagnostic est négatif.

Le 9^e jour, séro-réaction positive à 1 pour 10.

Le 10^e jour, état général stationnaire, réaction agglutinante identique.

Le 14^e jour, la température a baissé ; elle oscille autour de 38° ; le pouvoir agglutinant est de 1 pour 20.

Le 16^e jour, apyrexie définitive ; la séro-réaction est douteuse à 1 pour 10.

Enfin, l'étude des antécédents personnels du malade ne doit pas être négligée ; on recherchera soigneusement s'il n'y a pas eu antérieurement d'embarras gastriques fébriles, de fièvres qualifiées muqueuses, etc. A côté des fièvres typhoïdes antérieures dépistées par le médecin au cours de l'interrogatoire ou dénoncées par le malade, combien d'autres peuvent passer inaperçues, légères, bénignes, à forme fruste ou larvée, simple embarras gastrique quelquefois même apyrétique, auquel le malade n'attache aucune importance et dont souvent il n'a même pas conservé le souvenir ! Que le séro-diagnostic ait persisté des mois ou même des années après la guérison (le fait a été fréquemment signalé), que dans la suite, le même sujet contracte une maladie fébrile non éberthienne, mais présentant quelques-uns des caractères de la fièvre typhoïde, et l'on imputera faussement au séro-diagnostic une prétendue anomalie qui, en réalité, devra être rapportée à une erreur du praticien.

MM Widal et Sicard, Frœnkel et Stern ont insisté sur ce point.

En résumé, on sera en droit de reconnaître pour positive ou négative l'épreuve de Widal à la seule condition que l'on se sera entouré de toutes les précautions dont nous venons de parler, que l'on aura répondu à toutes les indications techniques que nous avons exposées ; chacun des détails opératoires devra être l'objet de la part de l'expérimentateur, des soins les plus minutieux.

III

Nous allons maintenant passer en revue quelques cas où le sero-diagnostic s'est montré tardivement ; nous verrons quelles conclusions comporte leur étude.

Observation 1

(Résumé)

(Achard et Bensaude, soc. médicale des hôpitaux 7 mai 1897)

A... Honoré, 56 ans, maçon, entre le 24 mars 1896 à l'hôpital Beaujon, dans le service du Professeur Debove. Pas d'antécédents héréditaires ; comme antécédents personnels, nous relevons une fluxion de poitrine à 20 ans, un chancre syphilitique à 27.

A partir de cette époque, il a de fréquents manx de tête et sa santé reste délicate.

Il y a cinq ans, il a contracté une nouvelle affection pulmonaire à la suite de laquelle il a dû entrer à l'hôpital St Antoine, où il fut soigné pendant un mois comme tuberculeux.

Il y a trois semaines, le malade a été pris brusquement de frissons, de céphalalgie, de vomissements avec douleurs lombaires et courbatures ; il continue à travailler pendant huit jours ; mais

son état s'aggravant, il est obligé de s'aliter chez lui ; enfin, il est amené à l'hôpital le 24 mars.

A l'examen, le malade paraît très affaibli ; il éprouve une violente céphalalgie, des bourdonnements d'oreilles ; l'insomnie est continuelle ; l'anorexie est complète, la langue sèche et rouge sur les bords. Le ventre est ballonné, douloureux à la pression dans la fosse iliaque droite ; la constipation est opiniâtre ; la rate est grosse ; mais il n'y a ni épistaxis, ni *taches rosées lenticulaires*. Pouls, 108 pulsations ; signes de bronchite et congestion pleuro-pulmonaire. *Le diagnostic est hésitant.*

Le premier essai de séro-réaction est tenté le 27 mars, avec une culture de 24 heures, par le procédé instantané, à I goutte pour X, puis I goutte pour V ; le résultat est négatif.

Le 28 mars, on fait une ponction au pöumon droit, et l'ensemencement est fait sur gelose et dans du bouillon ; on n'obtient pas de cultures.

Le 29 mars, on fait une nouvelle tentative dans les mêmes conditions que précédemment ; résultat négatif.

30 mars. — Ponction de la rate ; l'ensemencement est stérile.

3 avril. — Amélioration de l'état général ; la toux et la constipation persistent, mais la température est tombée à 37° ; le séro-diagnostic est toujours négatif.

4 avril. — Nouvelle ponction du pöumon ; l'ensemencement du sang ne donne encore aucune culture.

7 avril. — Apyrexie, persistance des signes pulmonaires.

11 avril. — Le séro-diagnostic est cette fois nettement positif par le procédé instantané, à I goutte pour X d'une culture vérifiée au microscope.

13, 16 et 19 avril. — Même expérience et résultat identique.

« On avait donc, conclut l'auteur, attaché trop d'importance à l'absence de la réaction agglutinante au cours de la maladie et pendant la défervescence. »

Il est certain, comme nous l'avons dit précédemment, qu'il ne faut pas se hâter d'admettre une affection différente de la dothiéntérie du seul fait que la réaction a fait défaut ; nous rapporterons plus loin une observation publiée par MM. Achard et Castaigne, et très concluante à cet égard. Mais il faut se garder de l'excès contraire. Parce que l'épreuve s'est montrée positive à un moment donné, faut-il accepter de ce chef seul le diagnostic de fièvre continue ?

Remarquons d'abord qu'on n'a noté à aucun moment ni épistaxis, ni diarrhée caractéristique ; les symptômes nerveux et gastro-intestinaux n'ont rien de particulier et relèvent aussi bien d'une maladie infectieuse quelconque que de la fièvre typhoïde ; de plus, ce sont toujours les signes broncho-pulmonaires qui dominent.

Si maintenant nous rapprochons ces trois faits :

1° Que l'ensemencement du sang tiré du poumon et de la rate n'a rien donné ; 2° qu'à aucune époque il n'y a eu de taches rosées ; 3° que la séro-réaction n'a jamais été positive au delà de 1 goutte pour X, nous sommes obligés de convenir que le diagnostic est très obscur et nous restons absolument dans l'incertitude quant à la nature de l'affection ; et si l'on résoud la question dans le sens d'une fièvre typhoïde, c'est en se basant sur un ensemble de

signes cliniques dont aucun n'a par lui-même de valeur absolue.

Au seul point de vue de l'épreuve de Widal, nous pensons qu'il y a matière à discussion ; que devient alors la séro-réaction retardée, si le sérum en expérience n'est pas d'un typhique, si l'agglutination observée n'est pas véritable, spécifique pour ainsi dire ?

Observation 2

(Résumée)

Courmont in thèse de Lyon 1897

Dothiënentérie très grave, très prolongée.

P^{te}. Marie, 32 ans, a commencé le 1^{er} mai à ressentir les premiers symptômes de la maladie actuelle. Diarrhée depuis le 6 mai, sans caractères particuliers. L'état général s'aggrave au bout de quinze jours. Le diagnostic est très hésitant à ce moment.

Le 26 mai : on pratique le séro-diagnostic. A partir de 1 pour 10, la réaction est faible, douteuse. Il y a, dans les préparations, un certain nombre d'amas, mais beaucoup de bacilles mobiles.

28 mai : taches rosées douteuses ; on trouve des signes de lésions du sommet droit. M. Bard, chef de service, hésite entre fièvre typhoïde et granulie.

31 mai : escharre.

4 juin : taches rosées rares, mais plus nettes. La température qui, pendant longtemps, a oscillé autour de 40° commence à baisser lentement.

28 juin : la température reste oscillante autour de 38°.

Deuxième mensuration du pouvoir agglutinant : A 1 pour 10, très nombreux petits amas et quelques gros, mais tous sont déchiquetés, formés de bacilles peu serrés ; quelques rares bacilles mobiles.

A 1 pour 50, encore de nombreux amas, gros et petits ; bacilles mobiles.

A 1 pour 200, tous les bacilles sont mobiles.

Il faut avouer que cette observation laisse le diagnostic absolument obscur, et l'hypothèse de fièvre typhoïde est singulièrement discutable. Voilà une affection qui débute d'une façon relativement insidieuse, par des phénomènes d'entérite, sans que l'auteur signale de symptôme vraiment caractéristique d'une affection éberthienne ; l'ensemble des signes que l'on relate au début de la maladie ne donne pas l'impression d'un typhique au premier septenaire. On note bien quelques taches rosées, mais douteuses et rares. Le pouvoir agglutinant dépasse, il est vrai, à une certaine époque 1 pour 50, et il atteint d'une façon même assez nette 1 pour 100 ; mais l'auteur ne parle pas des antécédents personnels, ou n'en parle que d'une façon insuffisante ; peut-être un examen minutieux aurait-il relevé une dothiéntérie antérieure de faible intensité, quelque embarras gastrique fébrile ?

En revanche, le sommet du poumon droit est le siège de lésions très nettes, probablement tuberculeuses.

A aucun moment, la ponction de la rate ou du poumon n'a été faite. La température oscille entre 40° et 38°, et la fièvre ne présente pas la défervescence en lysis habituelle ; enfin, la maladie traîne en longueur, elle dure deux mois, nous dit l'auteur, avec des alternations d'amélioration et d'aggravation.

Tout cela ne ressemble-t-il pas plutôt à une granulie qu'à une dothiënentérie ? M. Bard ne peut se prononcer.

D'ailleurs, s'agirait-il d'une fièvre typhoïde que l'épreuve de Widal a été tentée bien tardivement (au 26^{me} jour de l'infection), à une époque où la maladie présentait des symptômes sévères ; or nous avons vu qu'en pareil cas, il est possible de trouver la réaction considérablement diminuée ; peut-être chez notre malade aurait-elle donné un résultat positif, si des recherches avaient été faites plus tôt.

Observation 3

(Recueillie par l'auteur)

Maladie infectieuse qualifiée dothiënentérie, avec séro-agglutination apparaissant seulement à l'occasion d'une récédive.

D... Alexandre, 23 ans, infirmier, est entré à la Pitié le 23 novembre 1897, dans le service de M. le Docteur Petit, salle Serres.

Antécédents héréditaires. — La mère du malade est morte à 42 ans de tuberculose pulmonaire; elle a eu 14 enfants dont 12 sont morts très jeunes, presque tous de convulsions. Le père, aujourd'hui âgé de 50 ans, est bien portant.

Antécédents personnels. — D... a eu une rougeole à l'âge de 6 ans, une fièvre scarlatine à 12 ans. Il tousse un peu chaque hiver, mais n'a jamais eu de bronchite sérieuse; il n'a jamais craché de sang; il est très nerveux, et se lève parfois la nuit, en état de somnambulisme. Il ne présente aucun stigmate d'éthylisme et n'a jamais contracté de maladie vénérienne; il ne se rappelle avoir eu ni fièvre muqueuse, ni embarras gastrique ayant attiré son attention.

Début. — Dans le courant de novembre, le malade avait soigné deux typhiques. Le samedi soir, 20 novembre, il souffrait d'un violent mal de tête; depuis cinq ou six jours d'ailleurs, il se sentait indisposé, courbaturé, et il avait eu une épistaxis.

Le dimanche 21 novembre, les maux de tête n'ont pas cédé, et cependant D... continue à faire son service.

22 novembre : les symptômes précédents se sont encore accentués; le malade se sent beaucoup plus abattu que la veille. Il prend lui-même sa température qui accuse 40°,6, et toute la nuit suivante se passe dans l'insomnie.

23 novembre : le malade entre à la salle Rayer. Il est très abattu, sort difficilement de sa torpeur et répond mal aux questions qui lui sont posées; il est oppressé. Sur le tronc, on ne remarque pas de taches rosées lenticulaires.

La langue est très sèche, un peu rouge sur les bords et à la pointe. Il n'y a pas de vomissements, pas de diarrhée, mais au contraire une constipation qui dure depuis quatre jours.

Le foie est normal, la rate à peine augmentée de volume.

Dans la fosse iliaque droite, ni douleur, ni gargouillements. A la percussion et à l'auscultation des poumons, on ne relève aucun signe sthétoscopique.

Le pouls est petit, régulier, rapide (120 pulsations) ; les bruits cardiaques sont précipités. La température rectale est de 39,2.

Les urines sont rares, foncées, et les réactifs y décèlent un léger nuage d'albumine.

L'abattement du malade est extrême ; la céphalalgie persiste violente et continue ; elle s'accompagne de violentes douleurs dans les membres. L'insomnie est complète. On note une diminution notable de l'ouïe.

On institue le traitement par les lotions froides.

24, 25, 26 novembre : Diarrhée jaune ocre et gargouillements dans la fosse iliaque droite. De plus en plus, le malade prend le facies typhique ; mais les taches rosées n'apparaissent pas. Le diagnostic reste incertain ; les affections grippales étant à ce moment nombreuses, on fait alors le premier essai de séro-diagnostic ; l'épreuve à 1 pour 10 est négative. On commence le régime des bains froids.

27 novembre : Même état ; les bains froids sont très difficilement supportés.

28, 29, 30 novembre ; 1^{er} décembre : La température est toujours très élevée, l'abattement considérable, avec délire nocturne et carphologie ; la diarrhée est abondante, la splénomégalie très nette ; mais il n'y a toujours pas de taches rosées. L'épreuve de Widal tentée à nouveau le 1^{er} décembre est négative.

2 décembre : La température tend à baisser (température matinale 38°,2) ; la diarrhée diminue. Devant le refus du malade d'accepter les bains froids, on est obligé de revenir aux lotions froides.

On perçoit maintenant aux deux bases des poumons des râles sibilants disséminés ; le malade tousse.

Le pouls est toujours petit, rapide, régulier ; la température vespérale est de 39°,8.

Les deux jours suivants, l'amélioration s'accroît ; devant l'absence persistante des taches rosées lenticulaires, on fait un nouvel examen de séro-diagnostic ; le résultat est toujours négatif.

5, 6, 7 décembre : La température subit des oscillations très accusées. L'état général s'améliore beaucoup, mais les deux oreilles sont maintenant le siège d'un écoulement purulent abondant. On fait l'ensemencement du pus ; il contient surtout des streptocoques, mais pas de bacilles d'Eberth.

Du 8 au 22 décembre, la convalescence semble devoir s'établir définitivement ; le malade commence à se lever. Sous l'influence des injections antiseptiques, l'écoulement des oreilles a disparu. La toux persiste cependant, ainsi que les râles sibilants disséminés dans l'étendue des deux poumons.

Rechûte. — Le mardi 22 décembre au soir, le malade accuse un état de malaise très prononcé ; il avoue avoir pris des aliments en cachette. Depuis la veille, la diarrhée a reparu. La température rectale marque 40°1.

La langue est sèche et rôtie ; la diarrhée abondante, jaune ocre et très fétide ; il y a de la douleur et des gargouillements dans la fosse iliaque droite ; la rate est volumineuse.

Les deux poumons sont le siège de nombreux râles sibilants disséminés sur toute leur hauteur.

Les battements cardiaques sont rapides et faibles ; le pouls est misérable, presque incomptable ; les urines présentent des traces d'albumine.

Le malade est toujours plongé dans la torpeur ; la céphalée

et le délire nocturne ont reparu ; la surdité est presque complète. En raison de la résistance qu'oppose le malade pendant qu'on le maintient dans le bain à 20°, on substitue à ce dernier les lotions froides.

23 décembre : l'état de prostration et d'adynamie s'accroît.

24 décembre. — Nouvelle épistaxis peu abondante. Le séro-diagnostic essayé ces deux derniers jours donne une réaction nettement positive, à 1 pour 10, au bout d'un quart d'heure.

Du *25 au 27*. — L'état général paraît stationnaire ; la température ne descend pas au-dessous de 40° ; la diarrhée a diminué. On n'observe pas de taches rosées lenticulaires.

L'épreuve de Widal est à nouveau tentée le lundi 28 ; la réaction est des plus nettes, dans les mêmes conditions que précédemment.

Jusqu'au 1^{er} janvier, l'état reste grave ; le ventre est ballonné, le pouls imperceptible.

Le 2 janvier. — La température s'abaisse à 37° 2. Le malade commence à sortir de sa torpeur, et l'amélioration de l'état général va en progressant. L'auscultation des poumons révèle toujours quelques râles, et les urines sont encore légèrement albumineuses.

A partir de ce moment, la convalescence s'établit régulièrement. L'écoulement de l'oreille droite, qui avait reparu, cesse complètement sous l'influence des injections antiseptiques, et le malade quitte l'hôpital définitivement le 30 janvier.

Il est évident que dans ce cas, le séro-diagnostic a été retardé, mais il nous est impossible de dire à quelle époque précise il a apparu. Malheureusement, le dernier examen négatif fut pratiqué 10 jours seulement après l'alitement

du malade ; et il faut ajouter que le jour où le malade s'est alité pour la première fois, il avait déjà 40°, 6. et il se sentait souffrant depuis quelques jours.

L'examen du sang ne fut plus renouvelé que vingt-six jours plus tard, en période de rechûte. La réaction était alors des plus nettes, mais nous ne savons pas si des examens répétés pendant cette période intercalaire n'auraient pas révélé l'agglutination durant l'atteinte initiale de la maladie.

Comment, en tout cas, expliquer dans ce fait le retard de la réaction ? Nous avons déjà dit que, sur ce sujet, on ne pouvait encore faire que des hypothèses. Cependant, nous savons que la maladie est survenue en pleine épidémie de grippe ; on avait tout d'abord proposé pour notre malade ce dernier diagnostic. On pourrait donc peut-être émettre l'hypothèse que la fièvre typhoïde était venue continuer une grippe qui, pendant les premiers jours, avait ouvert le tableau symptomatique.

Les cliniciens, depuis longtemps, ont parlé de telles superpositions morbides. Dans une clinique sur le *Début de la fièvre typhoïde*, M. Hanot disait il y a quelques années (*Semaine médicale*, 1894, page 509, col. 1) :

« La grippe et la fièvre typhoïde parfois se juxtaposent et évoluent parallèlement. M. Potain a insisté sur cette combinaison, dont je vous montre chaque automne plusieurs exemples. Ici, d'ordinaire, les épidémies de grippe sévissent en automne, au moment où diminuent les épidémies de fièvre typhoïde, de telle sorte que le service con-

tient en même temps des cas de grippe et de dothiéntenterie. A un moment donné, il est possible de constater chez des malades la coexistence de signes propres aux deux maladies ; mais dans les premiers jours, la distinction entre les deux est beaucoup moins nette. Pour ne pas m'éloigner du point spécial qui m'occupe, je vous dirai seulement que, d'habitude, c'est la grippe qui commence, de même qu'elle persiste souvent après la fièvre typhoïde. »

Dans notre cas particulier, il y aurait donc eu infection grippale au début, avec séro-diagnostic négatif ; plus tard, se serait développée l'infection éberthienne donnant cette fois la réaction habituelle et caractéristique, mais c'est là une simple hypothèse.

Observation 4

(Résumée)

Cavasse, cité par Morillo, in thèse Paris, 1896

C..., Marius, 23 ans, entre à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le Professeur Proust ; il ne présente ni dans ses antécédents personnels, ni dans ses antécédents héréditaires rien de particulier.

Depuis le 15 septembre, il était atteint d'une céphalée persistante avec prostration générale des forces ; son état s'aggravant, le malade entre à l'hôpital le 22 ; il est donc à la fin du premier septenaire de son infection.

La fièvre demeure en plateau pendant une semaine ; durant cette période, apparaissent les symptômes classiques de la fièvre typhoïde, y compris les taches rosées ; ils sont d'ailleurs bénins.

La défervescence s'opère pendant la semaine suivante, en lysis. La convalescence s'établit alors définitivement.

A aucun moment, le séro-diagnostic n'a été positif.

Remarquons d'abord que, dans cette observation, il n'est pas question de la technique suivie dans l'épreuve de Widal : nous ne répéterons pas de quelle valeur est pour nous cette remarque. D'ailleurs, l'auteur lui-même écrit :

« Sans doute, le diagnostic ne pouvait pas ne pas être porté de fièvre typhoïde » (pourquoi ?) ; « mais ici encore la preuve bactériologique fait défaut, la ponction de la rate a été faite, et un ensemencement a été fait du sang splénique sans nulle trace de bacille d'Eberth. »

De plus, l'ensemencement des matières fécales n'a pas été fait. Dans de telles conditions, nous nous demandons si l'on est en droit d'affirmer la fièvre typhoïde ?



IV

Nous avons essayé de montrer quelle circonspection il faut apporter dans une recherche aussi délicate que l'épreuve du séro-diagnostic, quelle réserve on doit observer dans les conclusions, lorsqu'il s'agit de cas anormaux. Nous avons voulu signaler aux expérimentateurs des négligences de technique toujours possibles, et dont les conséquences immédiates pourraient être de mettre en suspicion un procédé d'examen dont la valeur n'est plus à démontrer. Nous restons persuadé que, si la séro-réaction a paru tardive, anormale dans certaines circonstances, c'est que, pour plusieurs cas, il s'agissait d'une erreur de diagnostic relevée par l'examen du sang, ou encore d'inadvertances opératoires qui ont laissé passer le phénomène au moment où il s'est produit.

En raison de variations personnelles et inexplicables, il est des cas cependant où la séro-réaction est retardée, et où le phénomène peut manquer pendant toute la durée de la maladie comme MM. Widal et Sicard en ont publié les premiers une observation inattaquable. « Nous avons, disent-ils observé un cas de fièvre typhoïde à rechute dans lequel la réaction n'a pas apparu ni pendant les périodes fébriles, ni pendant la convalescence. Il s'agissait d'un homme de 40 ans, entré à l'hôpital pour des symptômes

dont le début remontait à 12 jours. Le malade accusait une céphalée intense, de l'insomnie et de l'anorexie. Les selles étaient diarrhéiques et jaunes, on entendait des sibilances dans la poitrine ; la rate était grosse, le ventre ballonné, mais on ne put jamais constater de taches rosées. Cet homme avait conservé toute son activité intellectuelle, il n'eut jamais ni stupeur, ni délire. La température reste oscillante pendant 12 jours entre 39° et 40°, puis s'abaisse progressivement ; la première défervescence ne fut complète que le 37^{me} jour.

Après onze jours d'apyrexie, la température s'élève à nouveau, reste oscillante au-dessus de 39° pendant plusieurs jours. La rechûte dura 14 jours. Le sérum, examiné fréquemment, pendant les deux attaques, pendant la période intercalaire et après la défervescence définitive, ne donna jamais que des résultats négatifs. Une ponction de la rate, faite pendant la première attaque et pendant la rechûte, donne chaque fois des cultures pures de bacilles d'Eberth agglutinables par les serums typhiques. »

Nous allons rappeler quelques observations déjà publiées dans différents travaux, où le diagnostic de fièvre typhoïde n'est pas contestable, et où l'agglutination s'est produite soit tardivement, soit à l'occasion d'une rechûte.

Observation 6

(Résumée)

Achard et Castaigne (*Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, Juillet 1897).

V... François, 37 ans, ne présente pas d'antécédents héréditaires. Il a eu une fièvre typhoïde à l'âge de 16 ans ; depuis, quoique nettement alcoolique, il ne se plaignait nullement de sa santé avant son entrée à l'hôpital.

Le 11 mars 1897, il a été pris de violentes douleurs d'estomac avec vomissements répétés qui ont persisté plusieurs jours, avec céphalalgie, courbatures, diarrhée.

Le 13 mars, il est obligé de s'aliter ; les maux de tête s'accroissent chaque jour, avec prédominance nocturne ; le sommeil est impossible ; pas de stupeur, le malade répond nettement aux questions qui lui sont posées. La langue et saburrale, rouge sur les bords ; la bouche est sèche, les lèvres fuligineuses. Le creux épigastrique est douloureux, et les vomissements reviennent encore une ou deux fois par jour. Les selles sont diarrhéiques, jaune ocre, très fétides ; il n'y a pas de taches rosées.

Le cœur est normal, le pouls bat à 110 pulsations.

A l'auscultation pulmonaire, on ne remarque rien de particulier.

La rate est volumineuse, les urines rares et foncées, albumineuses.

Le diagnostic est douteux, étant donné l'absence de stupeur

et de taches rosées. On fait alors l'épreuve du séro-diagnostic qui est négative.

État stationnaire jusqu'au 21 Mars. A ce moment, l'aspect du malade change complètement. La température persiste, mais les signes gastro-intestinaux s'amendent pour faire place à des signes pulmonaires ; l'auscultation de la base du poumon droit accuse tous les symptômes d'une pneumonie franche aiguë.

Pendant trois jours état stationnaire ; puis la température descend progressivement et atteint 37° le 24 Mars.

Deux ponctions ont été faites : le 22 mars dans la rate, le 23 dans le poumon ; et dans le sang retiré de ces organes, on a trouvé dans les deux cas et exclusivement du bacille d'Eberth : le diagnostic n'est donc pas douteux.

Le soir du même jour, la température remonte à 39° ; les phénomènes pulmonaires s'amendent, mais les symptômes nerveux reparaissent ; le malade est plongé dans la stupeur et, la nuit, il manifeste un délire tranquille.

Quatre jours, après la température qui oscillait entre 39° et 40° décroît graduellement, et le 30 le malade entre définitivement en convalescence.

Séro-diagnostic. — Pendant les douze premiers jours, il a été recherché cinq fois, avec un résultat toujours négatif. Ce n'est qu'au quatrième jour de la convalescence que l'épreuve devient positive pour ne durer que six jours et disparaître définitivement.

On peut voir qu'ici, seuls la ponction de la rate, du poumon et l'examen bactériologique ont permis de porter un diagnostic ferme ; il est à remarquer aussi combien la réaction agglutinante a été fugitive et peu durable.

Observation 7

(Résumée)

Thoinot et Cavasse (Société médic. des hôpitaux, 11 décembre 1896)

Est..., 31 ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 7 juillet 1896, dans la salle Saint-Augustin.

Pendant la première semaine de son séjour à l'hôpital, il présente une fièvre modérée (maximum 39°8) mais continue ; ni prostration, ni délire, mais une insomnie continuelle ; une épistaxis peu constante s'est produite.

Le ventre est ballonné ; on remarque des gargouillements dans la fosse iliaque droite ; la rate est volumineuse ; on peut voir sur la paroi abdominale des taches rosées lenticulaires très nettes.

Le 12 juillet, la température tombe à 37°, s'y maintient 24 heures, se relève pendant deux jours pour revenir à la normale jusqu'au 23 juillet ; l'état général n'est pas inquiétant ; il s'agit plutôt d'une forme atténuée, d'une typhoïdette.

L'épreuve de Widal, faite presque quotidiennement, est toujours négative.

Le 23, au soir, la température remonte à 39°8, et une nouvelle période d'infection s'installe, semblable à la première, avec une température variant de 36° à 39°, et terminée par une défervescence en lysis qui dure cinq jours.

L'épreuve de Widal ne fut tentée qu'assez tard, 48 heures après la défervescence de cette rechute, soit le 9 août. Le résultat, par la méthode extemporanée, ne fut pas net, mais la méthode du

séro-diagnostic par cultures, donna, en 24 heures, une réaction absolument caractéristique.

Le malade sort quatre jours après.

Un mois plus tard, il revient dans le service sans que, dans l'intervalle, rien d'anormal ne se soit produit. Les symptômes inquiétants ont reparu : céphalalgie intense, fièvre et frissons, épistaxis, insomnie ; diarrhée fétide et ventre douloureux. Cette deuxième rechute dure 18 jours, et évolue sans aucune complication.

L'épreuve du séro-diagnostic est faite au huitième jour de la rechute ; le résultat, d'abord incertain, devient très net au bout de trois heures.

Elle est tentée de nouveau le lendemain de la convalescence ; l'agglutination se produit rapidement et d'une façon très apparente.

On fait de nouvelles épreuves après la défervescence :

Au bout de 10 jours, avec la sérosité d'un vésicatoire.

Au bout de 20 jours, avec le sang de ventouses scarifiées.

Au bout de 31 jours, — — —

Les agglutinations sont nettes et rapides.

On peut adresser à cette observation les mêmes reproches qu'à la nôtre ; les examens du sérum ont été trop rarement pratiqués, et on ne sait pas à quelle époque la réaction a apparu,

D'ailleurs, d'après l'ensemble des signes cliniques, le diagnostic de fièvre continue nous paraît devoir être admis sans hésitation.

Observation 8

Courmont, in thèse de Lyon, 1897

F... Jacques, entré à l'Hôpital le 21 décembre 1896, au 13^e jour d'une fièvre d'allures bénignes, présentant les symptômes classiques de la dothiéntérie.

Le séro-diagnostic essayé le même jour est négatif.

Le 15^e jour, l'essai donne un résultat positif; le pouvoir agglutinant est de 1 pour 20.

Cinq jours après, apyrexie; le maximum de la température a été 39°4.

Au bout de 11 jours d'apyrexie, la température remonte; le malade présente les signes d'une rechûte qui dure quatre jours seulement. La convalescence s'établit ensuite normalement.

Observation 9

Courmont

Dothiéntérie grave avec séro-réaction retardée et ascension tardive du pouvoir agglutinant

Pl... Joseph, 13 ans, pâtissier.

Début de la maladie vers le 1^{er} avril 1897. Dès le 3, la faiblesse et l'abattement sont très marqués; signes généraux d'infection grave.

Pas de signes abdominaux : absence de douleur, de gargouillements et de taches rosées.

Pas d'hypertrophie splénique.

Absence de symptômes cardiaques et pulmonaires.

6 avril (8^e jour) : Même état grave, délire ; température, 40°.

Séro-diagnostic négatif.

9 avril (11^e jour) : Etat invariable ; séro-réaction négative.

12 avril : Séro-diagnostic faiblement positif à 1 p. 10.

16 avril : Même état ; P. A. 1 pour 250.

A partir de ce moment, l'état général va en s'améliorant jusqu'à l'apyrexie complète constatée le 5 mai.

Le pouvoir agglutinant a été le suivant :

21 avril (23^e jour)..... 1 pour 300

27 avril 1 pour 200

5 mai 1 pour 100

La mensuration du pouvoir agglutinant donne des résultats tels que l'hésitation n'est pas permise ; mais un examen insuffisant, fait au début seulement, pouvait faire rejeter l'idée d'une fièvre typhoïde.



IV

Nous allons résumer les points principaux que nous avons développés dans le courant de ce travail, et nos conclusions seront les suivantes :

1°) Lorsque, au début d'une affection présumée éberthienne l'épreuve de Widal aura donné un résultat négatif, il faudra rechercher avec soin si l'on n'a négligé aucun des détails de la technique opératoire et si l'on a écarté toutes les causes d'erreur ; on doit apporter principalement tous ses soins à la mensuration qui, seule, donne au procédé toute la précision désirable.

2°) L'inobservance d'une ou plusieurs des précautions à prendre pendant l'épreuve de la séro-réaction a pu conduire à des conclusions erronées et, particulièrement, faire admettre à tort certains cas de séro agglutination retardée ou négative, alors que la réaction était sans doute passée inaperçue au début de l'affection, par suite d'une faute opératoire ou du nombre trop restreints des examens du sérum en analyse.

Une infection typique légère ou anormale peut ne pas avoir été reconnue dans le passé d'un malade présentant des symptômes suspects, et l'on conçoit que, par exception, le séro diagnostic puisse porter injustement le poids d'une ancienne erreur de diagnostic commise par la clini-

que. M. E. Froenkel et M. Stern ont avec raison insisté sur ce point.

3°) Cependant, il est impossible de ne pas admettre que, dans quelques cas de fièvre typhoïde, où la compétence des opérateurs exclut toute idée d'insuffisance soit dans l'examen bactériologique, soit dans l'examen clinique, le séro-réaction a été retardée par exception pour n'apparaître qu'à la fin de la maladie.

Comment expliquer ces anomalies, trop rares d'ailleurs, pour toucher à la valeur de la séro-réaction ?

« Nous ignorons encore, dit M. Widal, les raisons sans doute fort complexes qui font varier la puissance de la propriété agglutinative. Il semble que chaque typhique fournit la réaction agglutinante à sa façon. L'infection impressionne nos humeurs et nos tissus, et l'organisme fait en partie le reste suivant son aptitude individuelle, suivant une idiosyncrasie ; il fournit une réaction plus ou moins précoce, plus ou moins intense, plus ou moins variable, plus ou moins tenace. C'est ici que l'individualité reprend ses droits. »

4° Quoiqu'il en soit, il importe de constater que les observations de fièvres typhoïdes indiscutables avec séro-réaction retardée ne constituent qu'une infime minorité ; et en attendant qu'une étude plus approfondie du phénomène de l'agglutination vienne nous en fournir l'explication, nous pensons qu'il n'y a lieu d'en tenir compte que pour observer dans les recherches les plus minutieuses précautions.

Et puis, nous le répétons, les quelques typhiques qui ont présenté un séro-diagnostic tardif sont quantité négligeable, si l'on considère les milliers d'observations probantes qui ont été publiées ces deux dernières années, en France et à l'étranger.

Vu : pour le Doyen,
L'Assesseur,
POTAIN.

Vu :
Le Président de Thèse,
DIEULAFOY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
Pour le Vice-Recteur, l'Inspecteur de l'Académie,



OUVRAGES CONSULTÉS

Achard. — Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde :
Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux

id. A propos du sero-diagnostic de la fièvre typhoïde :
Soc. Médicale des Hôpitaux, Paris décembre 1896.

Blumenthal. — Ueber das Ausbleiben der Widal'schen.
Réaction. Ver. für innere Medizin Berlin 1897.

Bensaude. — Le phénomène de l'agglutination des microbes
et ses applications à la pathologie. Thèse de Paris 1897.

Courmont. — Deux cents cas de fièvre typhoïde : Société de
biol. 29 mai 1897.

id. Thèse de doctorat Lyon 1897.

Debove. — Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde :
Société médic. des Hôpitaux, Paris 7 mai 1897.

Dieulafoy. — Sur le sero-diagnostic de la fièvre typhoïde :
Bulletin de l'Académie de Médecine ; Paris 1896 XXXVI p. 7-12.

Dumas. — Séro-diagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde.
Thèse de Doctorat Paris 1896.

Ferrand et Théoari. — Réaction agglutinante dans un cas
de septicémie grave sans bacille typhique : Société Médicale des
Hôpitaux, Paris janvier 1897.

Frænkel (C). — Ueber den Werth der Widal'schen Probe
Galliot

zur Erkennung des Typhus abdominalis : Deutsche med. Wochenschrift 14 janv. 1897.

id. — Weitere Erfahrungen ueber den Werth des Vidal'schen Probe. Deutsche med. Wochens. 15 avril 1897.

Grüber. — Beitrag zur Serumdiagnostic des typhusabdominalis. Münch. médic. Wochenschrift 4 mai 1897.

Grunbaum. — Ueber den Gebrauch der agglutinirenden Wirkung von menschlichen Serum für die Diagnose des abdominal typhus.

Guinon et Meunier. — Du sero-diagnostic dans un cas de tuberculose aigüe et de fièvre typhoïde associées : Société Médic. des Hôpitaux, 2 avril 1897.

Hanot. — Le Début de la fièvre typhoïde : Semaine médicale, 1894, page 509, col. I.

Kolle. — Zur Sero-diagnostic des Typhus abdominalis. Deutsche medic. Wochenschrift, 25 février 1897.

Morillo. — La séro-réaction et le séro-diagnostic : Thèse de Doctorat, Paris 1896.

Stern. — Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus : Centralblatt für innere Medizin, 5 décembre 1896.

Thiroloux. — Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde : Presse Médicale, Paris 4 novembre 1896.

Thølen et Mills. — Quelques nouvelles applications de la méthode de séro-diagnostic de Widal : Clinique. Bruxelles 3 septembre 1896.

Thoinot et Cavasse. — Du séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde : Société médic. des Hôpitaux, Paris 11 décembre 1896.

Widal. — Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde : Presse médicale, 27 juin 1896.

→ Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde : Congrès de Nancy et Presse médicale, 3 août 1896.

— A propos du séro-diagnostic de la fièvre typhoïde : Société médicale des hôpitaux, Paris, décembre 1896.

— La réaction agglutinante : Société de Biologie, 20 décembre 1896, Paris.

— A propos du séro-diagnostic : Société médic. des Hôpitaux, Paris 29 janvier 1897.

Widal et Sicard. — Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde : Société médicale des Hôpitaux, Paris 9 octobre 1896.

— — La mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques : Soc. biol., Paris 20 février 1897.

— — Etude sur le séro-diagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques : Annales de l'Institut Pasteur, mai 1897.

